

Efecto de los fármacos análogos de GLP-1 en la pérdida de masa muscular en pacientes con obesidad: ¿Deberíamos Preocuparnos?

Effect of Pharmacokinetics of GLP-1 on Muscle Mass Loss in Patients with Obesity: Should We Be Concerned?

Estimado Editor:

La obesidad afecta negativamente a casi todos los sistemas orgánicos, y se estima que un 28% de la población adulta (26% de los hombres y 31% de las mujeres) presenta esta condición, con más de 2,8 millones de muertes anuales atribuidas a la obesidad de acuerdo con un estudio realizado en cuatro continentes¹. En Chile, según la última encuesta nacional de salud la obesidad afecta a un 34.4% de adultos y personas mayores.

La pérdida gradual de peso es el objetivo principal en el manejo de la obesidad, ya que mejora o resuelve las complicaciones asociadas, especialmente alteraciones metabólicas y cardiovasculares. Aunque existen diversas estrategias para tratar la obesidad², incluidas modificaciones en los estilos de vida, su efectividad es limitada. En promedio, estas intervenciones logran una pérdida de entre 3 y 5 kg a los 6 meses, pero ese peso generalmente se recupera entre los 6 y 12 meses posteriores, limitando así su impacto a largo plazo².

Sin embargo, estrategias enfocadas en la restricción calórica mediante el uso de reemplazos de comidas y alimentos han logrado reducciones considerables en el peso corporal de pacientes con obesidad, alcanzando un 15-25% de pérdida de peso corporal en solo 6 a 12 meses de intervención³. Estudios sugieren que una pérdida del 5-10% del peso corporal en personas con diabetes tipo 2 mejora el control glucémico, mientras que una pérdida mayor al 15% podría llevar a la remisión de la diabetes tipo 2 en hasta un 46% de

los pacientes³. No obstante, uno de los desafíos principales de estas intervenciones es la baja adherencia a largo plazo de los pacientes. Por otro lado, la cirugía bariátrica se destaca como un procedimiento efectivo en la reducción del peso corporal; sin embargo, su alto costo y carácter invasivo limitan su implementación a gran escala⁴.

Dadas estas limitaciones, han emergido los medicamentos antiobesidad son análogos de GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón), marcando una nueva era en el tratamiento farmacológico de la obesidad, favoreciendo pérdidas de peso promedio del 15-25% en 1 a 1.5 años (Figura 1A)⁵. No obstante, surgen incertidumbres con este nuevo tratamiento, principalmente en relación a la pérdida involuntaria de masa muscular esquelética (MME) y masa libre de grasa (MLG), lo cual podría tener importantes consecuencias para la salud, incluyendo el aumento del riesgo de desarrollar fragilidad física, como es el caso de la sarcopenia⁵.

La pérdida de peso en pacientes con obesidad se asocia a una reducción de la masa grasa (MG) y, de forma indirecta, a una disminución de los niveles de MME y MLG (Figura 1B)⁶. La MME representa aproximadamente el 50% de la MLG del cuerpo, mientras que el otro 50% está compuesto por agua, masa ósea, tejido corporal y órganos (Figura 1B)⁶. La reducción de la MLG inducida por la pérdida de peso representa aproximadamente un 25% del peso corporal perdido^{6,7}.

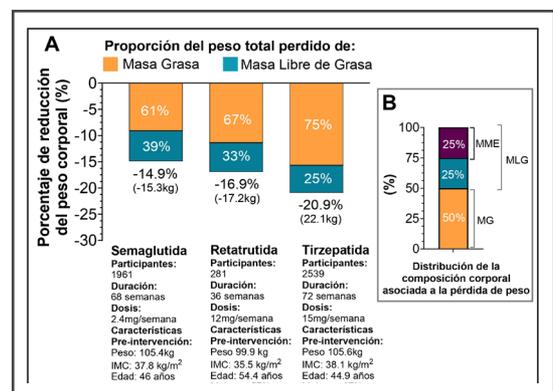


Figura 1: Efecto de los Fármacos Análogos de GLP-1 en la Composición Corporal.

Además, existe una relación inversa entre masa grasa inicial y la proporción de pérdida de peso proveniente de la MLG, que podría explicar por qué los hombres, que generalmente tienen menos grasa corporal (y más MLG o MME) que las mujeres, suelen perder una mayor proporción de MLG y MME al reducir su peso corporal^{6,7}.

La reducción de la MME inducida por la pérdida de peso se atribuye principalmente a un aumento en la degradación de proteínas musculares, no a una disminución en la síntesis de proteínas musculares⁷. Por lo tanto, estrategias que estimulen la síntesis de proteínas, como aumento de la ingesta de proteínas o ejercicio físico, pueden atenuar la proporción de pérdida de peso atribuible a la MME y MLG. En un estudio que proporcionó la totalidad de la alimentación a los participantes, aumentó un 50% la ingesta de proteínas (de 0.8 a 1.2 g/kg/día), disminuyó la contribución de la MLG a la pérdida de peso total en un 45% en pacientes que redujeron su peso corporal en un 10%⁵. Asimismo, el ejercicio, especialmente el entrenamiento de resistencia muscular podría atenuar la proporción de pérdida de peso compuesta por la MLG en un 50% a 95%⁵. En consecuencia, existen opciones para mitigar o reducir la pérdida de MLG y MME en pacientes sometidos a tratamiento basados en estilos de vida o farmacoterapia para la obesidad⁵.

La notable pérdida de peso inducida por medicamentos antiobesidad análogos de GLP-1 ha generado preocupaciones sobre los efectos adversos en la función física y el posible aumento de "fragilidad" o "sarcopenia" inducida por el tratamiento⁵. Sin embargo, varios ensayos clínicos han reportado que entre el 25% y el 40% del peso perdido está compuesto por masa libre de grasa (MLG)^{8,9,10}, como se ilustra en la figura 1A.

Al revisar los resultados de tres ensayos clínicos randomizados de alta calidad que evaluaron el efecto de la administración de distintas dosis semanales de fármacos GLP-1, incluyendo 2.4 mg de semaglutida⁹ 12 mg de retatrutida¹⁰ y 15 mg de tirzepatida⁸, durante un periodo de interven-

ción de entre 36 y 72 semanas, se observó una reducción del peso corporal de entre el 14.9% y el 20.9%, equivalente a una pérdida de 15 a 22 kg. Aunque todos los medicamentos antiobesidad demostraron ser efectivos en reducir el peso corporal, el más efectivo fue la tirzepatida⁸. Los pacientes que recibieron 15 mg de este fármaco semanalmente redujeron su peso corporal inicial de 105.6 kg en un 20.9% (22.1 kg). De esta pérdida, un 25% correspondió a MLG (5.5 kg) y un 75% (16.5 kg) a masa grasa (MG)⁸.

La intervención con 2.4 mg/semana de semaglutida⁹ durante 68 semanas provocó una pérdida de MLG mayor en comparación con tirzepatida y retatrutida^{8,10}, lo que representa un 39% del peso perdido (5.9 kg de MLG) (Figura 1A). Aunque todos los estudios incluyeron pacientes con obesidad severa (peso inicial de 99.9 a 105.6 kg, equivalente a un IMC de entre 35.5 y 38.1 kg/m²), la disminución de MLG asociada a la pérdida de peso inducida por los fármacos GLP-1 solo representó entre 5.5 y 5.9 kg del total de peso perdido (rango -15.3 a -22.1 kg) (Figura 1A)^{8,9,10}.

Por lo tanto, es poco probable que la disminución de la masa muscular esquelética (MME), incluso con grandes cantidades de pérdida de peso, afecte negativamente la función física o induzca fragilidad o sarcopenia en obesos. Las personas con obesidad generalmente tienen mayores cantidades de MLG y MME que las personas delgadas, motivo por el cual la disminución de MME inducida por la pérdida de peso representa una pequeña fracción de la MME total del cuerpo. Así, la reciente preocupación de que la pérdida sustancial de peso inducida por medicamentos antiobesidad análogos de GLP-1 pueda causar fragilidad física o sarcopenia en pacientes con obesidad u obesidad mórbida no está respaldada por la evidencia científica disponible hasta la fecha. No obstante, se debe mencionar que los estudios realizados se enfocan en personas obesas y con obesidad mórbida, por tanto, estos resultados podrían diferir si se consideran personas no obesas que reciban esta medicación.

Carlos Celis-Morales^{1,2,3}, Marion Guerrero-Wyss^{1,4*}, Fernanda Carrasco^{1,5}.

*Correspondencia: Marion Guerrero-Wyss / m.guerrero-wyss.1@research.gla.ac.uk, marion.guerrero@uss.cl

¹School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, Glasgow, UK.

²Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Investigación en Actividad Física y Salud (GEEAFYS), Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

³Centro de Investigación en Medicina de Altura (CEIMA), Universidad Arturo Prat. Iquique, Chile.

⁴Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián, Valdivia, Chile.

⁵Centro de Vida Saludable, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Referencias

1. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. 2016; 388(10046): 776-786.
2. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes*. 2024. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>
3. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2018; 391(1012): 541-551.
4. Mihoko Y, D. KB, Jun Y, I. SR, Dominic R, Christopher EJ, et al. Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Aug 19;383(8): 721-732. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003697>
5. Conte C, Hall KD, Klein S. Is Weight Loss–Induced Muscle Mass Loss Clinically Relevant? *JAMA*. 2024; 332(1): 9-10. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6586>
6. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol* [Internet]. 2000; 89(1): 81-88. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.81>
7. Hall KD. Body fat and fat-free mass inter-relationships: Forbes’s theory revisited. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2007/06/01. 2007;97(6):1059-1063. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/E4058619DF9042AB22DF2CF7B0A88152>
8. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387(3): 205-216.
9. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 989-1002.
10. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*. 2023; 402(10401): 529-544.